



1 - 3 3-D-Rekonstruktion
optoakustischer Signale von
Blutgefäßen und Gold-Nanorods
(blau) im Knie einer arthritischen
Maus.

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT

Prof. Dr. Heiko Zimmermann
Prof. Dr. Günter R. Fuhr
Joseph-von-Fraunhofer-Weg 1
66280 Sulzbach

Ansprechpartner

Hauptabteilung Ultraschall
Biomedizinische Ultraschallforschung
Dr. Marc Fournelle
Telefon 06894 980-220
Fax 06894 980-234
marc.fournelle@ibmt.fraunhofer.de

www.ibmt.fraunhofer.de

OPTOAKUSTISCHE MOLEKULARE BILDGEBUNG

Aufgabenstellung

Die Molekulare Bildgebung erlaubt es, das Vorkommen von biologischen Marker-molekülen in vivo zu visualisieren. Die meisten bildgebenden Verfahren sind entweder durch die geringe Eindringtiefe (Optik) oder durch den Einsatz von ionisierender Strahlung (PET, SPECT) limitiert. Ultraschall ist prinzipiell auch für die molekulare Bildgebung geeignet, jedoch sind die Kontrastmittel (Microbubbles) aufgrund ihrer Größe auf das Gefäßsystem beschränkt.

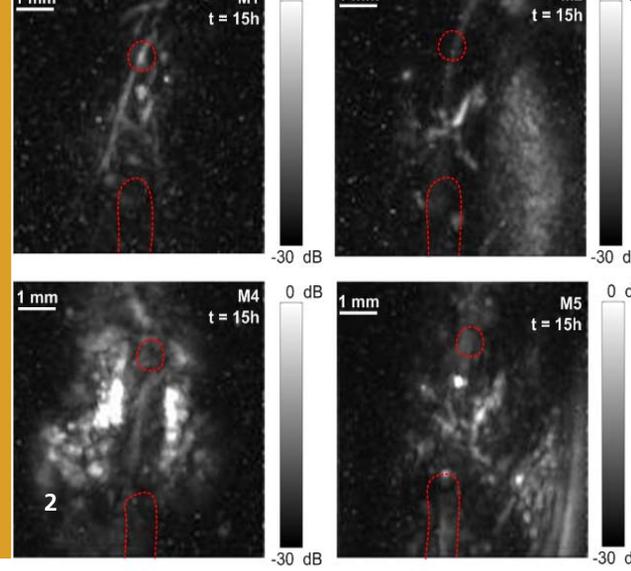
Die Optoakustik ist eine neue hybride Bildgebungsmodalität, welche die Vorteile der Akustik und der Optik vereint. Ultraschallsignale werden dabei durch die Absorption von Licht erzeugt. Diese können zur Bildgebung genutzt werden, wobei der hohe Kontrast der Optik mit der hohen Auflösung der Akustik kombiniert wird.

Zusammen mit geeigneten nanoskaligen, biologisch funktionalisierten Kontrast-

mitteln kann die Optoakustik auch zur molekularen Bildgebung eingesetzt werden. Die Arbeiten des Fraunhofer IBMT auf dem Gebiet der molekularen Optoakustik reichen von der Synthese und Funktionalisierung von Kontrastmitteln bis hin zum Aufbau von kompletten Bildgebungssystemen sowie deren Einsatz in Proof-of-Concept-Experimenten.

Lösungsweg

Am Fraunhofer IBMT wurden verschiedene Hardwareplattformen aufgebaut, welche sowohl für die mikroskopische als auch makroskopische molekulare Bildgebung geeignet sind. Zur präklinischen molekularen Bildgebung am Kleintiermodell wird mit einelementigen Ultraschallwandlern in einem konfokalen optoakustischen Aufbau gearbeitet. Seitens der Kontrastmittel stehen verschiedene Partikeltypen je nach Anwendung zur Verfügung. Aufgrund der starken Plasmonenresonanz sind Gold-Nanorods die effizientesten



Kontrastmittel, deren Einsatz aufgrund der teils ungeklärten Bioabbaubarkeit jedoch auf das präklinische Umfeld eingeschränkt ist.

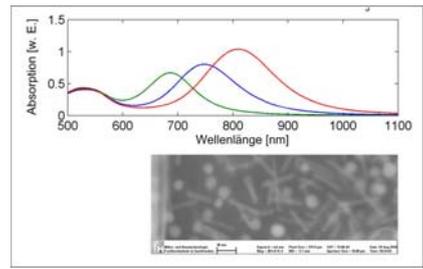
Technische Daten

Molekulare Kleintierbildgebung:

- 30 MHz fokussierte Einzelelementwandler
- Auflösung ca. 90 µm (lateral), je nach Wandlertyp
- kombinierte Bildgebung US/OA
- intrinsische 3-D-Bildgebung

Kontrastmittel:

- Goldnanorods mit einstellbarem Absorptionsmaximum zwischen 500 und 1100 nm
- farbstoffbeladene Polymerpartikel
- Magnetit-Funktionalisierung
- PEGylierung
- Antikörperankopplung



Einfluss des Halbachsenverhältnisses von Nanorods auf die Lage des Absorptionsmaximums.

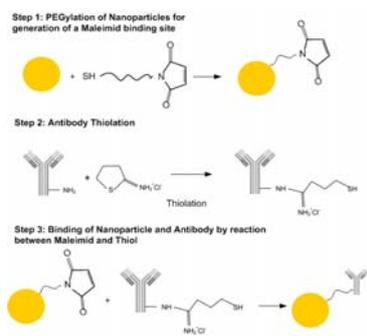
Kontrastmittel

Für die Optoakustik stehen verschiedene Nanopartikeltypen als Kontrastmittel bereit. Der für die Eignung als Kontrastmittel relevante Parameter ist dabei der Absorptionskoeffizient.

Am Fraunhofer IBMT wurden verschiedene Typen auf der Basis von Gold, Polymeren oder Magnetit entwickelt und erforscht. Goldnanopartikel weisen die höchsten Absorptionsquerschnitte auf und sind chemisch inert.

Darüber hinaus konnte in verschiedenen In-vitro-Testsystemen keine zytotoxische Wirkung nachgewiesen werden.

Über die Verwendung von Polyethylen-glykolen (PEG) besteht zudem die Möglichkeit solche Nanopartikel einfach an biologische Liganden (Antikörper, Peptide) zu koppeln. Demnach wurde dieser Partikeltyp auch in ersten In-vivo-Proof-of-Concept-Versuchen eingesetzt.



Funktionalisierung von Gold-Nanopartikeln zur selektiven Kontrastverstärkung.

Anwendungen

Die Optoakustik erlaubt es mit vergleichsweise geringem technischem Aufwand und ohne ionisierende Strahlung Signale mit molekularer Spezifität aufzunehmen. Die Detektierbarkeit geringer Konzentrationen an Nanopartikeln (pMol bis nMol) wurde mit Systemen des Fraunhofer IBMT bereits nachgewiesen. Klinische Testmessungen können derzeit in Ermangelung geeigneter zugelassener Kontrastmittel trotz vorhandener Technik noch nicht durchgeführt werden. Proof-of-Concept-Versuche wurden allerdings am Tiermodell durchgeführt. Die Anwendungen liegen daher vor allem in der präklinischen Forschung im Bereich der Dermatologie, der Onkologie und von rheumatoiden Erkrankungen. Durch die Auswahl geeigneter Liganden, welche eine spezifische Kontrasterhöhung gewährleisten, kann das Anwendungsspektrum jedoch erweitert werden.

- 1 IBMT-Nanorods mit unterschiedlichen Halbachsenverhältnissen.
- 2 Optoakustische Darstellung von Gold-Nanorods, welche sich durch Funktionalisierung mit dem Antikörper Infliximab spezifisch am arthritischen Kniegelenk der Maus angelagert haben (obere Reihe: Kontrollmessung, geringes Signal; untere Reihe: spezifische Signalerhöhung durch funktionalisierte Nanorods).